

Aus der Hautklinik der Universitätsklinik Mainz

Direktor: Professor Dr.med. G.W. Korting

DER JETZIGE STAND DER LEHRE VOM MORBUS BOWEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von
Maren Beudt
aus Berlin

Mainz

1965

an der Rechtsklinik der Universitätsklinik Mainz
Direktor: Professor Dr. med. G.W. Kösting

DER LETZTE STAND DER LEHRE VON MORBUS BOWEN

Inaugural-Dissertation

Erkrankung der medizinischen Fakultät

Hochschullehrer

Lehrer der Medizin



verleent van

Leiden

aan

Leiden

1872

Dekan : Professor Dr.med. G.W. Korting

Referent : Professor Dr.med. G.W. Korting

Meinem Vater und meiner Mutter in Dankbarkeit
gewidmet.

Mein aufrichtiger Dank gebührt an dieser
Stelle Herrn Professor Dr. med. G.W. Korting,
dem ich wertvolle Anregungen verdanke.

Inhaltsverzeichnis

Seite	1	-	3	Einleitung
Seite	3	-	6	Zur Klinik der Bowen'schen Krankheit
Seite	6	-	16	Zur Ätiologie der Bowen'schen Krankheit unter besonderer Betrachtung des Arsens als echtes Kanzerogen.
Seite	17	-	19	Zum Begriff der Präkanzerose
Seite	19	-	33	Kasuistische Beobachtungsreihe aus dem Krankengut der Mainzer Haut-Klinik
Seite	34	-	35	Zusammenfassung
Seite	36	-	48	Literaturnachweis
				Lebenslauf

Der jetzige Stand der Lehre vom Morbus BOWEN

Um den heutigen Wissenstand dieser Neubildungsform zu umreißen, ist es zuerst einmal erforderlich, die in der Erstbeschreibung BOWEN's herausgestellten wesentlichen Charakteristiken zu beleuchten, welche in vieler Hinsicht heute noch Geltung haben, teilweise erweitert und vertieft werden konnten, verschiedentlich aber auch eine grundsätzlich andere Deutung erfahren haben.

John T. BOWEN veröffentlichte im Mai 1912 in Boston " A STUDY OF TWO CASES OF CHRONIC ATYPICAL EPITHELIAL PROLIFERATION " in " The Journal of cutaneous diseases including syphilis (New York) " auf Seite 241 - 255 zwei Fallbeobachtungen an Kranken männlichen Geschlechts im Alter von 49 und 52 Jahren mit Hautveränderungen im Glutäalbereich bzw. an der Außenseite der rechten Wade, die er wegen morphologischer und histologischer Gemeinsamkeiten in die Gruppe der Präkanzerosen einreichte. Er hielt diese Tumorsonderform als sehr bedeutungsvoll für die Krebsentstehung und sah sie als möglichen Vorläufer einer Krebsentwicklung an. " It seems to me, therefore, that no further apology ist needed for calling attention to this group of coutaneous affections that are so often the precursors of cancer, and in which the unusual cases that are here reported seem surely to belong. "

Es erscheint schon an dieser Stelle wichtig für die spätere Ausführung zu betonen, daß bei der Durchuntersuchung dieser beiden Fälle keinerlei Veränderungen an inneren Organen gefunden werden konnten : " Nothing abnormal could be detected on examination of the internal organs. "

In ätiologischer Hinsicht wurde von ihm in Hinblick auf die Klinik die Lues, wegen der serpiginösen Anordnung der Läsionen besonders an den Grenzen der Flecke, die Mycosis fungoides in Betracht gezogen.

Die bei Fall 1 gleichzeitig bestehenden (senilen) Angiome ließen ihn einen kongenitalen Ursprung für diese Tumoren vermuten. Schließlich waren es doch histologische Merkmale, die ihn wegen ihrer Gemeinsamkeiten mit dem cornu cutaneum, Keratoma senile, Arsenkrebs, Schornsteinfegerkrebs dem Karzinom der Paraffin- und Teerarbeiter und den Leukokeratosen dazu veranlaßten, diese Veränderungen als Präkanzerosen zu betrachten.

In diesem Zusammenhang soll jetzt schon darauf hingewiesen werden, daß auch hier von BOWEN auf die großen Ähnlichkeiten zwischen Arsenkeratosen und den von ihm beschriebenen Veränderungen hinsichtlich des histologischen Aspekts aufmerksam gemacht wird. " Arsenical Keratosis offers histologically many points of resemblance with my two cases. "

Spricht jedoch BOWEN mehr oder minder die Vermutung aus, daß die von ihm gesehenen Veränderungen als Vorstadium eines Krebses anzusehen sind, so hat DARIER 1914 (Darier, J. Ann. de Dermat. et de Syph. 5. 449 (1914) sich eindeutig für die präkanzeröse Natur (hinsichtlich dieses Begriffes s. später) dieser Neubildung ausgesprochen und sie rein histologisch in die Gruppe der Dyskeratosen eingereiht.

DARIER war auch derjenige, der den Namen " dermatose précancéreuse de BOWEN, Dyskéretose lenticulaire et en disque " vorschlug.

In histologischer, vor allem aber in nosologischer Hinsicht erscheint aber auch das Folgende bemerkenswert. Nach heutiger Ansicht kann nämlich die Erythroplasie als die Schleimhautvariante des MORBUS BOWEN aufgefaßt werden, und es liegt daher nahe, sie in diesem Rahmen mit abzuhandeln. Bei seiner morphologischen Beschreibung von vier und der histologischen Diskussion einer dieser Beobachtungen wird von QUEYRAT der präkanzeröse

Charakter dieser Neubildung betont :

" Il s'agit d'une affection chronique caractérisée par l'apparition et la persistance de placards rouges, indolores ou peu sensibles, s'accompagnant d'une légère infiltration de la dermo - muqueuse et pouvant, dans certain cas, évoluer vers l'épithélioma..... Elles peuvent aboutir, après un temps variable à l'épithélioma. "

In der Anamnese zweier Kranken von QUEYRAT wird auf eine Lues-Behandlung mit " Pillen " aufmerksam gemacht, und es erhebt sich hierbei die Frage, ob es sich um den ersten Hinweis auf eine Arsen - Mitverursachung, entsprechend der damals üblichen Lues - Therapie mit Fowler'scher Lösung, bzw. Arsenik - Pillen (s. auch b. Bauer, Das Krebsproblem S.332) handelt. Die erste histologische Beschreibung der Erythroplasie war im übrigen schon im Jahre 1893 unter dem Namen " Epitheliome syphiloide " oder " Epithelioma papillaire " von FOURNIER und DARIER erfolgt.

Zur Klinik der BOWEN'schen Krankheit

Unter dem Namen " Dermatoses précancéreuses " faßte DUBREUILH 1896 auf dem dritten Internationalen Dermatologenkongress in London Hautkrankheitszustände zusammen, die auf die Dauer zum Karzinom hinführen oder hinführen können. Nach allgemeiner Lehrmeinung gehört zu den Präcancerosen auch der hier näher abzuleitende MORBUS BOWEN.

Was die Histogenese des MORBUS BOWEN betrifft, so wird vielfach, wohl mit Rücksicht auf die Multiplizität der Veränderungen, die später auch noch im Hinblick auf die Arsenverursachung diskutiert werden soll, ein " nävogener " Ursprung vermutet. (DARIER, DUCREY). Die BOWEN'sche Dermatose beginnt offensichtlich in den meisten Fällen mit blassen oder roten, flachen, derben, vielleicht auch juckenden Knötchen. Neue Effloreszenzen können in der Umgebung

dieser Knötchen aufschießen und zu einer Vergrößerung der Herde führen. Die Oberfläche der erkrankten Stelle ist glatt, mit Schuppen bedeckt, leicht papillär, gelegentlich erosiv, weich verkrustet. Nach unter Umständen jahrzehntelangem Bestehen kann, was zu beachten ist, ein infolge des langsamen Fortschreitens oft erst verhältnismäßig kleiner Herd vorliegen. In histologischer Hinsicht begegnen wir einer Hyper- und Parakeratose als Charakteristikum der BOWEN'schen Dermatose, Proliferation des Rete, mannigfache Karyokinesen und Amitosen, weiterhin Kernverklumpungen und Vakuolisierungen der Zellen, wobei von den genannten Symptomen vornehmlich das Auftreten der Kernverklumpungen, den sogenannten "Clumping - nuclei (BOWEN) " nahezu spezifisch ist. Diese Zellen, außerordentlich vielgestaltig und verschieden anfärbbar, sind glykogenhaltig und haben wiederum vielfach verunstaltete und verklumpte, dunkelgefärbte, große und plumpe, oft auch mehrere Kerne und Riesenkerne. Die sich öfter mitten im Rete findenden ungewöhnlich verhornten Zellen unterscheiden sich zum Beispiel von Paget - Zellen durch das Fehlen von Interzellulärbrücken (LEVER).

Diese individuelle Verhornungsstörung der Einzelzelle, die nicht nur bei der BOWEN'schen Krankheit, sondern auch beim Spinaliom, der senilen Keratose und bezeichnenderweise auch beim Arsen-Krebs auftreten kann, wird auch maligne Dyskeratose genannt.

Wie schon BOWEN hervorkehrte, zeigt die Epidermis bei der nach ihm benannten Krankheit in unterschiedlichem Maße Hyperkeratose, Parakeratose und Akanthose. Das Stratum basale führt zum Teil reichlich Pigment.

Die Abgrenzung der Epidermis gegen die Cutis ist, den blockartig, plump gewucherten Epithelleisten entsprechend, unregelmäßig, aber scharf. Anfänglich erfolgt kein infiltrierendes Wachstum. Wird nach längerem Verlauf in einigen Fällen das Stratum basale jedoch schließlich durchbrochen, so entsteht ein echtes, in das Corium eindringendes Stachelzellkarzinom, das sogenannte BOWEN - Carcinom. Hiermit ist dann auch die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ziemlich groß (LEVER). Des weiteren beobachtet man in der Lederhaut eine Durchsetzung mit Rundzellen, im besonderen mit Lymphozyten, Plasmazellen und Mastzellen. Auch Leukozyten finden sich neben Russel'schen Körperchen, Fremdkörper- und Langhans'schen Riesenzellen (JESSNER). Die elastischen Fasern verfallen, die Gefäße imponieren erweitert und zum Teil blutüberfüllt. Rein histologisch unterscheiden wir hauptsächlich zwei Formen der BOWEN'schen Krankheit: die klassische Form und die basozelluläre Form (CIVATTE). (Nähere Einzelheiten siehe b. de GRACIANSKY, P.u.S. BOULLE). Die Einzelheiten der Histologie des MORBUS BOWEN werden deshalb ausführlich geschildert, weil diese Diagnose des MORBUS BOWEN letztlich eine histologische ist.

In jüngster Zeit herrscht, wie vorher kurz erwähnt, Übereinstimmung darüber, daß die ERYTHROPLASIE in der Art, wie sie QUEYRAT beschrieben hat, die Schleimhautvariante des MORBUS BOWEN darstellt. Infolge der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse von Haut zu Halbschleimhaut bzw. Schleimhaut und angesichts der Variationsmöglichkeiten des histologischen Bildes und des seltenen Vorkommens dieses Hautkrankheitszustandes im einzelnen, war die Synopsis dieser ursprünglich getrennt voneinander geführten Krankheitsbilder erschwert. KORTING äußert sich hierzu folgendermaßen: " daß die BOWEN'sche Dermatoze heute mehr oder minder der nur im Schleimhaut- oder allenfalls im schleimhaut-

nahen Hautbereich vorkommenden Erythroplasie mit ihren charakteristischen solitären, scharf begrenzten, leuchtend roten und kaum infiltrierten, sammetartigen, feingekörnten Herdbezirken gleichgesetzt wird. "

Makroskopisch ist die Erythroplasie gegenüber der Zoon'schen Balanoposthitis, dem Lichen ruber, bzw. der seltenen Lokalisation von Psoriasis - plaques gegenüber abzugrenzen, was dem geübten Auge bei der Eigenständigkeit des makroskopischen Bildes jedoch wohl immer möglich sein wird. (HYMANN, A.B. und M. LEIDER).

Histologisch sollten die beiden Formen der Erythroplasie (Erythroplasie vom basozellären Typ und der MORBUS BOWEN) vom dysplastischen Typ (BALABANOW) nicht so artifiziell getrennt werden, da sie, wie REICH auseinandersetzt, in ihren extremen Variationsstypen ja in ein und demselben Krankheitsherd anzutreffen sind.

Im Gegensatz zu dem makroskopisch und mikroskopisch fest umrissenen Erscheinungsbild des MORBUS BOWEN ist die Ätiologie dieses Hautkrankheitsherdes noch nicht vollständig geklärt. Immerhin mehren sich in neuerer Zeit Mitteilungen, die in der unbeteiligten Haut und speziell in den Krankheitsherden von an MORBUS BOWEN erkrankten Personen einen erhöhten Arsengehalt nachweisen (GRAHAM, MAZZANTI, HELWIG), so daß der Verdacht, daß dem Arsen im Rahmen der Ätio - Pathogenese des MORBUS BOWEN eine maßgebliche Rolle zukommt, Unterstützung erfährt. Diese Anschauung ist insofern nicht neuartig, als, wie eingangs hervorgehoben, schon BOWEN selbst in seiner Erstbeschreibung die histologische Ähnlichkeit dieser Neubildungsform zur Arsen - Keratose unterstreicht, was nachfolgend von Max JESSNER 1922 in seiner Studie über die

BOWEN'sche Erkrankung bezüglich feingeweblicher Gemeinsamkeit, wie etwa Dyskeratose und Akanthose, mit MORBUS BOWEN und Arsen - Keratosen sowie-Krebsen weitergeführt wurde.

Ähnlich will im amerikanischen Schrifttum N.P. ANDERSON die in der Anamnese mit einer langjährigen Arsen - Medikation beobachteten BOWEN'schen Erkrankungen auch von den histologisch gleich imponierenden Veränderungen aus der Arsen - Keratose hergeleitet sehen.

OSBORNE wie ANDERSON haben in ihren Fällen Arsen - Trisulfid mikrochemisch nachgewiesen, was weiterhin dafür spricht, daß der MORBUS BOWEN durch Arsenik hervorgerufen werden könnte.

Schließlich erwähnt ULLMANN Fälle von Psoriatikern, die behandelt mit Arsenik, Psoriasis-plaques mit Übergang in ein Epitheliom oder eine Präkanzerose BOWEN aufzeigten. Zum anderen wird weiterhin im neueren amerikanischen Schrifttum die Syntropie mit einer Karzinomentwicklung innerer Organe hervorgekehrt (PETERKA, LYNCH, GOLTZ, EPSTEIN).

Eine Induktion einer Karzinomentstehung an der Haut und im Bereich innerer Organe, vor allem als Berufserkrankung, ist jedoch schon seit langer Zeit bekannt, und es erhebt sich die Frage, ob bei dem MORBUS BOWEN die Karzinomentstehung, zum Beispiel in dem Bereich des Magen- Darm- Kanals, metachron als Metastasierungsphänomen oder synchron im Sinne einer multizentrischen Karzinomentstehung aufzufassen ist. Für die synchrone Entstehung der Karzinome durch Arsen spricht einmal die Tatsache, daß Mitteilungen mehrerer Autoren, die nicht primär von der diagnostischen Erfassung der Neubildungen im Bereich der Haut ausgehen (GRAHAM, HELWIG, KLOSTERMANN, ROTH), darüber vorliegen, wo nach viszeralen Karzinomen oft Hautkrebse gefunden werden;

zum Beispiel fand ROTH bei 47 obduzierten Fällen von chronischer Arsenaufnahme in 30 Fällen 75 bösartige Tumoren, davon jedoch bei weniger als der Hälfte Kombination mit Hautkarzinomen. Zum anderen ist zu bedenken, daß bei der bekannten langen Latenz von Neubildungen innerer Organe das Initialstadium möglicherweise mindestens genau so lange dauern kann, wie das ja in gleicher Weise für den MORBUS BOWEN bekannt ist.

Das Arsen - Krebsproblem hat nun keineswegs an brennender Aktualität verloren, seit der Pharmakologe John Ayrton PARIS 1820 schrieb, es sei nützlich und bemerkenswert, auf die zerstörende Wirkung des Arsens auf lebende Organismen hinzuweisen. Schwere Veränderungen durch Arsen, von ihm bei Arbeitern in den Kupferschmelzhütten von Cornwall, bei Zinngießern und Schafwäschern beobachtet, machten so den Arsenberufskrebs zu einer der ältesten, durch eine chemische Substanz ausgelösten Krebsform. Ein halbes Jahrhundert später fanden diese ersten Bemerkungen über Arsen und Krebsbildung eine ergänzende Weiterung durch die Erfahrung Jonathan HUTCHINSON's (1886) sowie durch die erste Beobachtung ULLMANN's (1892-1900) in H.v. Hebras Poliklinik, die auf ursächliche Beziehungen zwischen innerlich gegebenem und resorbiertem Arsen und der Ausbildung multipler Arsenik- (As_2O_3) Krebsgeschwüre hinwiesen.

Hierher gehören auch die ersten Berichte über Arsen-Erkrankungen der Winzer Ende der 20er Jahre dieses Jahrhunderts. 1956, 1957 und 1958 beschreibt F. ROTH den Arsen-Krebs in der Inhalation zerstäubter, arsenhaltiger Insektizide und dann peroral durch den Haustrunk, von dem die Arbeiter im Weinberg gewöhnlich 2 - 3 l täglich trinken, an heißen Sommertagen sogar bis zu 4 - 5 l. Gewonnen wird dieser Haustrunk aus den Trestern des Weins, der nach heute obsoleter Schädlichkeitsbekämpfung

mit Arsenpräparaten arsenhaltig geworden ist. Sein Alkoholgehalt schwankt zwischen 3 und 5 %, der Arsen-Gehalt beläuft sich auf 0,2 - 8,9 mg AS_2O_3 im Liter, meist 2 - 3 mg. Im Laufe von 12 Jahren nahmen nach ROTH die Winzer durch Spritzen und Haustrunk 53 g Arsenik auf, wovon 5,94 g auf die Arbeit im Weinberg entfallen wäre, die Hauptschädigung also mit den restlichen 47,7 g durch den Haustrunk zugeführt wurde. Es ist dies demnach ein erläuterndes Beispiel für ein Karzinogen, das sowohl per inhalationem als auch peroral zur Geltung kommt.

Die Frage der Krebsentstehung durch Arsen im Trinkwasser wirft der frühere Breslauer Hygieniker KATHE (1937) an dem Beispiel Reichenstein in Schlesien auf. Dort kam es von alten Bergwerkshalden aus zu einer Arsenverseuchung des Grund- und Trinkwassers (bis zu 15 mg Arsen / l) und da zu chronischen Arsenschäden verschiedenster Natur, wie Geschwürsbildungen in der Mundhöhle, Melanosen und Hyperkeratosen der Hände und Füße, und Arsen-Warzen. Von ortsansässigen Ärzten wird berichtet, daß die Hälfte aller zur Beobachtung gekommenen Fälle von Reichensteiner Krankheit an Karzinomen (viszeralen?) verstorben sind (Kathe, J. im Jahresbericht d. Schles.Ges.Vaterl. Kultur 1937).

Weiterhin ist Arsen im Hinblick auf experimentelle Geschwulsterzeugung in dem Sinne bekannt, daß ganz allgemein ausgedrückt, gleich wie Arsen auch verabreicht wird, ob durch Hautbepinselung, subcutan, intrapleural, intramuskulär, peroral oder implantiert, es bösartige Neubildungen auslöst und dies in einem sehr hohen Prozentsatz (Übersicht s.b. BAUER, K.H. S. 333).

Den ebenfalls beobachteten, durch Teer verursachten gewerblichen Schädigungen, wie Teerkrätze, Pechhaut und letztlich malignen Neubildungen, kommt nach BAYET in unserer Diskussion insofern Bedeutung zu, als dieser Autor argumentiert, daß

überhaupt die meisten industriellen Krebse durch mineralische Stoffe, Kohle, Teer, Oele, Asphalt eigentlich als Arsen-Krebse aufzufassen sind. Nach ihm genügen nämlich 30 mg Arsen pro Kilogramm Teer, um bei protrahierter Zufuhr Krebs hervorzurufen. Die Unhaltbarkeit dieser Annahme wurde dagegen von BLOCH und anderen Autoren experimentell festgestellt. Eine bemerkenswerte Fragestellung erhebt sich weiterhin auch in dem Problem des Arsens als Therapeutikum, das dann oft die Ursache für ein späteres Krebsleiden werden kann. Entsprechend den physikalischen Wirkungen von Röntgen- und Radiumstrahlen, die mutagen auf Keimzellen, karzinogen auf Körperzellen und karzinokolytisch auf Krebszellen wirken oder wenigstens wirken können, gilt die Wirkung des Arsens auf Gene im Sinne einer Mutation nach STRUBE als bewiesen.

Arsen ist als Karzinogen, wie erwähnt, schon seit 1820 als Ursache eines Berufskrebsses beschrieben, in seiner medikamentösen Karzinomauslösung seit 1896 erkannt, im späteren Schrifttum ausführlich von FISCHER bearbeitet. Die karzinokolytische Wirkung aber wurde bereits seit 1776 in Form der Sol. Fowleri ausgenutzt.

Eigenschaften und Atomgewicht reihen das Arsen in die 5. Gruppe des periodischen Systems ein, innerhalb der es als Übergangsglied sowohl Metalloid - wie Metallcharakter zeigt.

Arsen kommt im wesentlichen in 2 verschiedenen Formen vor, nämlich als gelbes und metallisches. Metallisches (graues) Arsen ist in der Natur als Scherbenkobalt - Fliegenstein zu finden. Alle anderen Modifikationen, wie die Zwischenstufen braunes und schwarzes Arsen, gehen bei Erhitzen auf 358° C in diese seine stabilste, stahlgraue und metallisch glänzende Form über. Das spezifische

Gewicht ist 5,73. Nach einer Einteilung von Metallen mit einem spezifischen Gewicht unter 5 in Leichtmetalle (Alkali - Erdalkali - Erdmetalle) und einem spezifischen Gewicht über 5 in Schwermetalle wäre Arsen also als ein solches anzusprechen.

Welcher Sättigungsgrad, welche Art der Bindung, welche chemische Zusammensetzung einer Arsen-Verbindung die wirklich ausschlaggebend krebsbildende Rolle spielen, ist keineswegs vollkommen sichergestellt. Durch klinische Erfahrungen ist aber die Tatsache erhärtet worden (ULLMANN), daß die ungesättigten 3-wertigen Arsen-Verbindungen ungleich mehr kanzerogen wirken als die gesättigten 5-wertigen Oxydverbindungen, die aromatischen Amidobasen und die Arsine.

Nach M. GROETSCHEL ist die Wirkungsweise des Arsens bei einer toxischen Dosis von 0,01 - 0,05 g als eine Störung der Zellatmung und eine Hemmung der Fermente des Eiweiß - Kohlenhydrat - und Fettstoffwechsels, mit auffallender Verfettung aller Gewebe zu verstehen. Arsen ist also ein Atmungsgift, welches die Oxydationsvorgänge hemmt, wobei bei der akuten Arsen-Vergiftung mehr die Kapillarlähmung im Vordergrund steht, während die Zellgiftwirkung mit Störung der intrazellulären Atmung ein Prinzip der chronischen Vergiftung sein soll.

BAUMANN formuliert die Arsen-Wirkung als eine Störung der Blutglykolyse und eine Beschleunigung der Muskelglykolyse d.h. des Hexosediphosphatzerfalls in Milchsäure und Phosphorsäure.

M. PERUTZ (1930) sieht die Wirkung des Arsens in einer Beeinflussung des Fettgehaltes des Unterhautfettgewebes dergestalt, daß die Assimilationsvorgänge die Dissimilationsvorgänge überwiegen, es sich also, wie schon oben ausgeführt, um eine Hemmung der Oxydation handelt.

Als Therapeutika waren Arsen-Verbindungen schon im Altertum bekannt. Arsensulfid (Realgar), Arsenik (As_2O_3) und Arsentrisulfid (Auripigment) fanden nach BAUMANN Verwendung zur Behandlung von Phtise, Asthma, Lepra und Hautkrankheiten.

Im Mittelalter wurde die Arsentherapie mit Schwefel und Quecksilber zur Behandlung von Haut- und Geschlechtskrankheiten kombiniert.

Arsen ist ferner als ältestes Cytostatikum bekannt und findet seit 1865 in der klinischen Chemotherapie (Liquor Kalii arsenicosi Fowleri, Solarson u.a.) Verwendung (STICH, 1960), wobei außerdem bekannt ist, daß langdauernder Gebrauch zu hämatologischen Nebenwirkungen, wie Anämien, Leukopenien, Agranulocytose, Eosinophilie, Lks-Verschiebung und basophiler Punktierung der Erythrocyten führt. Vom Salvarsan und Neosalvarsan sind weiterhin noch aplastische Anämien und Pancytopenien, sowie Thrombopenien, Purpura fulminans, Hämoglobinurie und akute hämolytische Anämie bekannt.

Erwähnt und kurz darauf hingewiesen sei in diesem Zusammenhang noch auf die Ausführungen einiger Autoren (STICH, PERUTZ, BAUER), welche die karzinokolytische Wirkung des Arsens in seiner Eigenschaft als Zellgift und Ruhekerngift, weil es, wie schon oben beschrieben, störend in die Oxydationsvorgänge der Zelle eingreift, im Hinblick auf die stattgehabte Verwendung als Cytostatikum diskutieren.

Ungefähr 7 Jahrzehnte nach der in der Literatur erstmalig von Ayrton PARIS 1820 beschriebenen, direkt karzinogenen Einwirkung des Arsens - Arsen als direkter Kontaktkrebs siehe HUEPER, W.C. - stellte man 1896 fest, daß Arsen auch bei medikamentöser Verabfolgung karzinogen sein kann (Hutchinson).

Heute weiß man, daß die Zahl der medizinalen Arsen-Krebse (arsenhaltige Nahrungs- und Genußmittel, einschließlich Trinkwasser) wesentlich größer ist als die der beruflichen (HUEPER). Hierunter versteht man Gewebekrebse bzw. Industriekrebse, die als bösartige Geschwülste von Agentien chemischer und physikalischer Natur erzeugt sind, denen Menschen in ihrer gewohnten beruflichen Tätigkeit ausgesetzt sind (S. 301 - 330).

Die ausgesprochene Affinität des Arsens zur Haut und Schleimhaut, sowie deren Anhangsgebilden, wie den Schweißdrüsen, Nägeln und Haaren, erklärt ULLMANN in dem Sinne, daß es durch die Drüsen (Schleimdrüsen) ausgeschieden werde (Der Ausscheidungskrebs durch Arsen).

Damit führt Arsen in Form der chronischen Arsen-Vergiftung über die charakteristischen Arsen-Präkanzerosen, wie Arsen-Melanose von Haut und Schleimhäuten, planto-palmare Hyperkeratosen, teilweise unter dem Bild der sogenannten Arsen-Warzen und ulcerös zerfallenden Keratosen, zu multiplen Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen, d.h. zu dem Arsen-Krebs der Haut schlechthin.

Dem an die Seite gestellt werden als Manifestationseffekt an inneren Organen Arsen-Cirrrosen der Leber und als zweite Form von Arsen-Krebsen Lebersarkome und das Bronchialkarzinom.

Es gesellen sich daher, wie schon vorher ausgeführt, Arsen als direkter Kontaktkrebs und der Ausscheidungskontaktkrebs im Sinne HUEPER's (Hautkrebse, die nach einer oralen Einnahme von Arsen-Verbindungen erscheinen) zu dem Speicherkontaktkrebs, worunter man die Arsen-Krebse der Haut rechnet, die nach einer Speicherung von Arsen in der Haut nach einer oralen, parenteralen oder pulmonalen Aufnahme von Arsen entstehen. Dieser Auffassung entspricht auch Arsen als ein polyvalentes Karzinogen (BAUER), welches ein-

mal dermatotrop, weiter pneumotrop und hepatotrop imponiert.

Auch SOMMERS und Mc MANUS verweisen auf die Polymorphie der Arsen-Krebse selbst wie deren Vorstadien.

Entsprechend der Vielfältigkeit der durch Arsen beobachteten Tumorarten, sowie infolge der Ausscheidung und der Ablagerung durch Drüsen, Haare und Haut ist es daher verständlich, daß gemäß Konzentration und Zeitdauer der Einwirkung, je nachdem an welcher Stelle Arsen seine karzinogene Wirkung ausübt, ein dem Ausgangsort spezifischer Neubildungstyp entsteht.

Handelt es sich demnach offensichtlich in vielen, vielleicht sogar in allen Fällen, wie oben bereits ausgeführt, bei der Entstehung des MORBUS BOWEN um einen im wesentlichen durch chemische Noxen und in erster Linie hier durch das Schwermetall Arsen induzierten Tumor, so wäre zu fordern, daß Arsen als karzinogener Stoff Veränderungen im molekularen Bereich der Zelle hervorruft. Diese Veränderungen müßten nach heutiger Anschauung am Riesenmolekül der DNS-Doppelspirale wirksam werden. Eine solche Einwirkung und damit Verformung des DNS-Moleküls kann bekanntlich eine Mutation bewirken, die im Gefolge die komplizierten Rückkopplungskreise in der Zelle unterbricht. Auf diese Weise also können chemische Verbindungen dann im Endeffekt den Mitosemechanismus beeinflussen und so Änderungen der chromosomalen Zusammensetzung hervorrufen, wie dies als charakteristisch für bestimmte Tumoren bereits nachgewiesen worden ist (BAIKIE, A.G. COURT - BROWN, W.M.BUCKTON, D.E. HARDEN, D.G. JACOBS, P.A. THOUGH, I.M. 1960; A.A. SANDBERG, T.ISHIHARA, T.MIWA u. T.S. HAUSCHKA 1961, J. WAHRMANN, T.SCHAAP u. E.ROBINSON 1962, D.A. HUNGERFORD, P.C. NOWELL 1962).

Bei Leukämien konnte der Nachweis erbracht werden von KANO, K. u. S.WATANABE 1962, A.I. SPRIGGS, M. BODDINGTON u. C.M. CLARKE 1962 und R.C. GOODLIN 1962. Für das Magen-Carcinom liegen Untersuchungen vor von Y.OJIMA, N.INUI und S.TAKAYAMA 1962, für das Lymphsarkom von De BRUYN, W.M. und E.HANSEN-MELANDER, ebenfalls 1962.

Allgemeinere Chromosomenuntersuchungen bei Tumoren sind zahlreich beschrieben von :
P.C. KOLIER 1947, E.BOYLAND, J.W. CIEEG, P.C. KOLIER, E.RHODEN und O.H.WARWICK 1948, P.C.KOLIER 1949, P.C. KOLIER 1949, DEVIK, F.L.ELSON, P.C.KOLIER und L.F. LAMERTON 1950, P.C.KOLIER und A.CASARINI 1952, P.C. KOLIER 1953, P.C.KOLIER 1953 SORSBY, A., P.C.KOLIER, M.ATTFIELD, J.B. DYVEY und D.R. LUCAS 1954, P.C. KOLIER 1954, BOYLAND E. und P.C.KOLIER 1954, ISHIHARA, G.E.MOORE und A.A.SANDBERG 1961, MIN W. 1962, IVANOVA V.F. 1962 und AWANO, I. 1964.

Derartige Untersuchungen stehen für dermatologische Tumoren noch aus, wenn man von kernmorphologischen Bestimmungen an Hauttumorzellen absieht, wie sie z.B. für das Keratoakanthom und Carcinoma spinocellulare vorliegen, hinsichtlich der unterschiedlichen Häufigkeit des Geschlechtchromatins.

BOYLAND und GREEN haben sich mit der Möglichkeit einer Einlagerung des Karzinogens zwischen die aufgedrehten Doppelfadenmoleküle der DNS beschäftigt, und VENNER und ZIMMER ist es gelungen, mit Schwermetallionen Effekte auf den Helix-Knäuel-Übergang der DNS zu erzielen, in dem Sinne, daß zum Beispiel Cu^{++} eine signifikante Abnahme des thermischen Übergangs des DNS und eine Umkehr der üblichen DNS-Stabilitätsverhältnisse erzeugt. Des weiteren konnte von ihnen nachgewiesen werden, daß Ni^{++} einen bemerkenswert hohen Anstieg der Hyperchromie hervorruft.

Neuerdings werden von BOREK und SRINIVASAN auf Grund eigener Untersuchungen für alle Karzinogene (Strahlen, Chemikalien und Viren) eine einheitliche Ursache für die Kanzerisierung angenommen. Ihrer Ansicht nach soll eine biochemische Veränderung der Erbträgersubstanz, also der Genmoleküle dergestalt statthaben, daß sowohl in die DNS als auch in die RNS Methylgruppen durch diese Karzinogene eingebaut werden. Die dadurch bewirkte minimale Veränderung, der eine Stoffwechselstörung der betroffenen Zelle folgt und dies vor allem in deren Proteinsynthese, soll die prinzipielle Ursache für die Karzinogenese sein.

Von HIRST wird eine Inaktivierung der meisten Enzyme durch biochemisch hohe Metallkonzentrationen diskutiert, wobei als Folge dieser Steigerung der Metallkonzentrationen eine Denaturierung des Eiweißes und eine Degradation des Enzyms statthat.

Freilich kann vorerst nicht sicher angenommen werden, daß Arsen ein obligates Karzinogen darstellt, da Unterschiedlichkeit der Ablagerung, Alter und sonstige personale Faktoren auch hier einen besonderen Einfluß haben dürften. Es scheint sich aber auch nicht um eine Substanz zu handeln, welche die Krebsentstehung nur kofaktoriell stimuliert.

Es ist hierin SOUTHAM beizupflichten, der das Problem so formuliert : " Man wird zu der Auffassung geführt, daß wir es bei der Karzinogenese nicht bloß mit multiplen, sondern mit komplexen Ätiologien zu tun haben, daß es nicht einfach einen Haufen verschiedener Agentien gibt, sondern eine Zahl von Ursachen und zusätzlichen Faktoren, die zu Krebs führen können, wenn sie zufälligerweise in der richtigen Kombination und Reihenfolge zusammentreffen

Das ärgerliche an einer solchen Konzeption ist, daß sie keine einfache Lösung verspricht. "

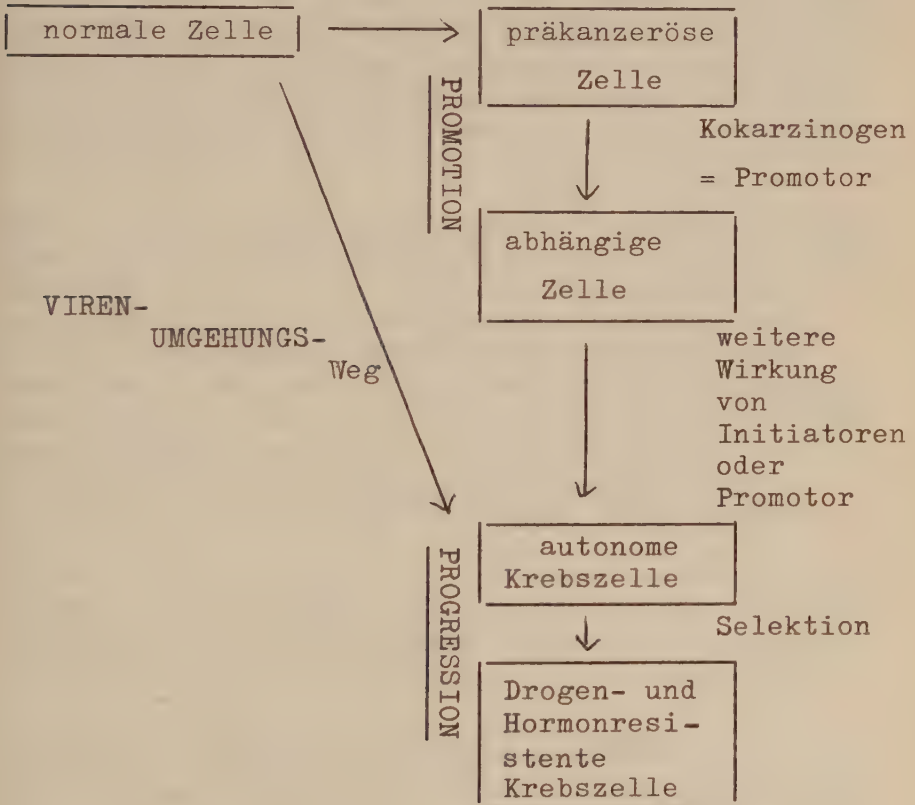
Nach all dem vorher Ausgeführten ist der Begriff " Präkanzerose " in der von DUBREUILH 1896 geprägten Form für den MORBUS BOWEN zu weit, da bei ihm nicht, wie es DEGOS und DUPERAT wollen, ein intraepidermales Epitheliom vorliegt, eine Bezeichnung, die nach HOLZMANN und CABRÉ nur solchen Neubildungen vorbehalten bleiben sollte, die unter anderem das Kriterium besitzen, daß sie die Basalmembran nicht überschreiten, sondern ein primäres intraepidermales Stachelzellkarzinom (LEVER, W.F. S. 336), also ein Carcinoma in situ (HINSELMANN), ein Begriff, wie er anfänglich nur in der Gynäkologie gebräuchlich war.

Damit unterscheiden sich heute in dieser Hinsicht die Anschauungen von denen des Erstschreibers, der dieser Neubildungsform die Dignität einer präkanzerösen Dermatoze zugestanden wissen wollte. DARIER hat die BOWEN'sche Erkrankung wegen der ihr eigenen individuellen Verhornungsstörung in die Gruppe der Dyskeratosen eingereiht. Diese Form der Verhornungsanomalie gestattet es, da die benignen Dyskeratosen bei Kenntnis des klinischen Bildes gut davon abzutrennen sind, diese Tumorform schon in den frühesten Stadien, also auch schon bei intraepidermaler Lagerung von den intraepidermalen Epitheliomen in der Auffassung von HOLZMANN und CABRÉ, wie auch von den noch rein intraepidermal gelegenen malignen Neubildungen, zum Beispiel dem MORBUS PAGET, zu unterscheiden.

Der Begriff der Präkanzerose vielmehr läßt sich heute auf Grund von Tierexperimenten über die Fortentwicklung maligner Tumoren so auffassen (Übersicht siehe auch bei Potter). Danach gehen Neubildungen geringerer Malignität aus normalen Zellen durch eine oder wenige Veränderungen hervor und entwickeln sich erst stufenweise zu größerer Malignität. Der Begriff der Präkanzerose wäre demnach in heutiger Zeit so anzunehmen, daß Zellen eine oder wenige Veränderungen in Richtung einer malignen Entartung schon

beschritten haben, jedoch nach den üblichen Kriterien noch nicht als Krebszellen zu klassifizieren sind. Man könnte solche Zellen als präkanzerös bezeichnen und diese Vorstellung durch drei Begriffe, Initiation, Promotion und Progression umreißen.

SPONTAN - ENTWICKLUNG ODER
KARZINOGEN = INITIATOR



Nach diesen Ausführungen ist es offensichtlich, daß, sobald klinisch Veranlassung dazu besteht, einen Krankheitsherd zu excidieren, allein schon damit, bei Vorliegen eines MORBUS BOWEN, histologisch typische Veränderungen das Festlegen einer Diagnose gestatten.

Mit anderen Worten wäre also abschließend zu sagen: in dem Moment, wo eine klinisch faßbare Veränderung aus dem histologischen Bild als MORBUS BOWEN erkennbar ist, läßt diese, wenn sie auch noch nicht die üblichen Kriterien eines Karzinoms aufweist, die eindeutige Diagnose Krebs mit ihrer prognostischen Dignität zu.

Wird also, wie für andere Tumoren verschiedensten geweblichen Ursprungs bereits sicher bekannt, zum Beispiel Arsen-Krebs, Arsen-Keratosen, Rumpfhautbasaliomen, Bronchialkarzinomen, Lebersarkomen, auch für den MORBUS BOWEN Arsen als Karzinogen wahrscheinlich gemacht, so wäre jetzt vielleicht die Frage aufzuwerfen, inwieweit noch andere Tumoren mit ähnlicher histologischer Struktur (vor allem Dyskeratose), wie etwa die Spinaliome, durch die gleiche Noxe verursacht sein könnten.

Im Folgenden sei nun zur klinischen Kenntnis der BOWEN'schen Dermatoze aus dem Krankengut der Mainzer Hautklinik nachfolgende kasuistische Beobachtungsreihe (15 Patienten) zusammengestellt :

Lfd.Nr. 1 Hans J., Kaufmann, 51 Jahre

Vor 4 Jahren Auftreten einer " derben, verkrustenden Geschwulst " an der Innenseite des linken Oberschenkels. Im April Excision in der hiesigen Klinik.

Histologischer Befund:

Die Malpighische Schicht ist bedeutend verbreitert; zapfen- und kolbenförmige Leisten reichen tief in das Corium hinein, bilden aber noch eine zusammenhängende Masse, welche scharf gegen das Bindegewebe abgegrenzt ist. Abgeschnürte, selbständige Zellnester sind nicht sichtbar, es fehlt der Einbruch in die Lymphräume. Die Oberfläche ist mit teils hyper- teils parakeratotischen Hornlamellen bedeckt. Die normale Anordnung der Zellen verschwindet, sie liegen wie " durcheinandergewürfelt " nebeneinander. Infolge intrazellulären Ödems erreichen einzelne Zellen die 10 - 20-fache Größe ihrer Nachbarzellen. Man beobachtet durch amitotische Kernteilung entstandene Riesenzellen mit 3 - 4 - 12 zentral gelegenen, gegeneinander abgeplatteten oder miteinander in Zusammenhang gebliebenen Kernen, den sogenannten Clumping cells.

Histologische Diagnose: MORBUS BOWEN

Strahlungsbestrahlung aus " gesundheitlichen Gründen " nicht möglich. Im September 1960 unterhalb der Narbe Wiederauftreten der verkrustenden Geschwulst mit relativ starker Wachstumstendenz.

Therapie: Fraktionierte Röntgen-Bestrahlung bis zur
Grosivreaktion. Nachbehandlung mit Mucidvaseline.

Ufd.Nr. 2 Wilhelm W., Rentner (ehemaliger Revier-
75 Jahre förster)

915 Malaria, 1961 Prostataktomie.

vor 10 Jahren mit der linken Hand an einem Pflock gerissen, danach dort eine kleine Erhabenheit, die nun seit 10 Wochen aufgebrochen und nicht mehr zugeheilt ist.

itz der Hautveränderung linke Hand. Im Bereich des
andrückens an der Ulnarseite besteht ein pflaumen-
roßer, mäßig infiltrierter, entzündlich geröteter
erd mit einer etwa linsengroßen, flachen, zentra-
en Ulceration, ein etwa gleichgroßer , mäßig ge-
öteter, schuppender Herd auf der gegenüberliegen-
en Seite.

Histologischer Befund:

In der Mitte des Präparates sieht man unter einer hyperkeratotischen Hornlamelle eine Verbreiterung der Epidermis, welche auf einer Vermehrung spinocellulärer Zellelemente beruht. Im Gegensatz zu den normalen Stachelzellen weisen diese Zellen jedoch sehr kleine pyknotische Zellkerne auf. Auch liegen die Zellen sehr unordentlich wirbelförmig nebeneinander und zeigen das "clumping" Phänomen. Im dem umliegenden Bindegewebe beobachtet man ein massives lymphocytäres Zellinfiltrat.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Excision der ulcerierten Herde.

Anamnese: Edmund H., Kaufmann, 62 Jahre

Vor 3 Jahren Auftreten eines kleinen Herdes an der linken Brust mit langsamem Wachstum bis zur jetzigen Größe. Häufiges Nässen und Bluten des unter dem Hohlenträger sich scheinenden Herdes. Sitz linke Brust, ausgedehnt über der Mamille, nach lateral zur vorderen Axillarlinie hin verschoben. Vorhanden ein ovalförmiger, gut daumengliedgroßer, entzündlich geröteter, sekretfeuchter Herd mit einer bohnen großen Ulceration im Zentrum.

Histologischer Befund:

Im vorliegenden Präparat findet sich eine Verbreiterung der Epidermis unter einer hyperkeratotischen Hornschicht. Die normale Anordnung der Zellen ist verschwunden, mannigfache Karyokinesen und Amitosen sind zu beobachten. Kernverklumpungen und Vakuolierungen der Zellen treten auf. Die Abgrenzung der Epidermis gegen die Cutis ist unregelmäßig, aber scharf. Die Gefäße imponieren erweitert und zum Teil blutüberfüllt.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Totalexcision des Herdes im Gesunden in
Lokalanaesthesie.

Lfd.Nr.4 Georg Sch., Rentner, 60 Jahre

1956 Analfisteloperation; in diesem Gebiet keine
Röntgen-Bestrahlung.

Im Analtrichter einige fibrosierte, knotige Gebilde.
Daneben ein relativ scharf und zackig begrenzter,
teilweise von einer weißlichen epithelialen Aufla-
gerung bedeckter, intensiv rot gefärbter Hautkrank-
heitsbezirk von etwa Daumengliedgröße.

Keilexcision aus letzterem Krankheitsherd.

Histologischer Befund:

In der Mitte des Präparates befindet sich eine
breitbasige Akanthose. Spinalzellen liegen in völ-
liger Unordnung, viele von ihnen sind atypisch und
besitzen große, hyperchromatische Kerne. An vielen
Stellen sieht man Vakuolisierung dieser Zellen. Das
Bindegewebe setzt sich scharf von der Epidermis ab.
Es findet sich ein massives Zellinfiltrat, das aus
Lymphocyten und Histiocyten besteht.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Insgesamt 5200 r bis zum Eintreten einer
Erosivreaktion. (8 Sitzungen a 500 r,
3 Sitzungen a 400 r, 30 Kv, 10 cm FHA,
Tubus 3,5)

Lokal mit Bepanthenalbe behandelt.

Lfd.Nr. 5 Wilhelmine G., Hausfrau, 68 Jahre

Vor 3 Monaten Auftreten einer 2 - 3 cm großen leuko-
plakischen Epithelverdickung auf der rechten großen
Labie. Probeexcision.

Histologischer Befund:

Unter der Hornschicht sieht man ein körniges Stratum granulosum. Die Epidermis selbst zeigt eine hochgradige Akanthose. Hervorgerufen wird dieselbe durch Zellen, die einen stark chromatinhaltigen Kern haben, zahlreiche Mitosen aufweisen und keine Interzellularbrücken besitzen. Bräunliches Pigment ist sowohl hier als auch in den oberen Bindegewebsschichten zahlreich eingelagert. An vielen Stellen sieht man Vakuolenbildung dieser Zellen. Im Stratum papillare des Bindegewebes, das sich scharf von der Epidermis abgrenzt, finden sich massive zelluläre, vorwiegend perivaskulär angeordnete Zellinfiltrate, die aus Lymphocyten und Histiocyten bestehen. Die Blutgefäße sind erweitert und zeigen Endothelschwellung.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Elektroautische Abtragung.

Lfd.Nr. 6 Marie S., Hausfrau, 82 Jahre

Vor 5 Wochen Auftreten einer kleinbohnengroßen, rot bis rotbraunen, mit Hornschuppen bedeckten Hautveränderung an der linken Schläfe. Probeexcision.

Histologischer Befund:

Unter einer parakeratotischen Hornschicht befindet sich eine sehr starke, breitbasige Akanthose, in deren Bereich sich Spinalzellen, in völliger Unordnung liegend, befinden. Zahlreiche Mitosenbildungen und isolierte Zellverhornungen sind vorhanden. Die zwischen den akanthotischen Zellabschnitten liegenden Bindegewebssepten sind sehr schmal und enthalten entzündliche Infiltrate, die auch in dem Stratum subpapillare vorhanden sind und sich um die erweiterten Blutgefäße gruppieren.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Excision in Lokalanästhesie.

Lfd.Nr. 7 Maria M., Hausfrau, 79 Jahre

Die Bestandsdauer der Hautveränderung an der linken Halsseite kann nicht angegeben werden. Der Hautkrankheitsherd von gut Pflaumengröße imponiert als mäßig pigmentierte Effloreszenz mit polycyclischen Rändern. Der Herd ist mit mehr oder weniger dicken Hornschuppen bedeckt. Probeexcision.

Histologischer Befund:

In der Mitte des Präparates wird die Epidermis sehr breit und ist von einer parakeratotischen Hornschicht bedeckt. Die Verbreiterung der Epidermis wird bewirkt durch eine Umwandlung im Bereiche des Stratum Malpighii, wobei die Zellen eine starke Zellpolymorphie aufweisen mit monströsen Zellkernen, zahlreichen Mitosenbildungen und isolierten Zellverhornungen. Auffällig ist das dicht an die Epidermis andrängende entzündliche Infiltrat der Cutis, welches aus Lymphocyten und Histiocyten besteht.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Excision im Gesunden.

Lfd.Nr. 8 Johann R., Kassierer, 63 Jahre

Die Hautveränderungen, die sich z.Zt. in Ausdehnung eines 5 Mark Stückes auf dem linken Handrücken präsentieren, begannen als eine linsengroße Veränderung 1945. An dieser Stelle öfter Verletzungen und starkes Bluten; die ausgeprägte multiple Hyperkeratosenbildung besteht erst seit 5 Jahren. Ein ähnlicher Hautkrankheitsherd findet sich an der rechten Wange.

Histologischer Befund:

I. Excision linker Handrücken: Die Epidermis zeigt Hyperkeratose mit Parakeratose und Akanthose. Die

Retezapfen sind stark verbreitert und verdickt und zwar in einem solchen Grade, daß die dazwischen liegenden Bindegewebspapillen weitgehend reduziert sind. Die Basalzellschicht ist jedoch intakt. Im Stratum Malpighii fällt die unregelmäßige Lagerung einzelner, morphologisch stark unterschiedlicher Zellen auf. Viele Zellen sind atypisch und zeigen große, hyperchromatische Kerne. Daneben finden sich individuelle Zellverhornung, angedeutete Hornperlenbildung und sehr häufig pathologische Mitosenbildungen.

Diagnose: B O W E N C A R C I N O M

II. Excision linke Wange: Das vorliegende Präparat zeigt ein typisches Keratoma senile mit stark entzündlicher Stromareaktion.

III. Excision rechte Wange: Die pathologischen Veränderungen im vorliegenden Schnitt gleichen im wesentlichen dem histologischen Befund des I. Excisats vom linken Handrücken. Allerdings erscheinen im jetzigen Präparat die Zellen entdifferenzierter.

Diagnose: B O W E N C A R C I N O M

Therapie: Nach Excision der Herde in Vollnarkose Deckung durch Verschiebeplastik, linker Handrücken durch Bauchtransplantat. Bei einer Kontrollaufnahme des Thorax fand sich in der Lunge kein Anhalt für Metastasen.

Lfd.Nr. 9 Heinrich R., Rentner, 54 Jahre

Vor 3 Wochen Auftreten entzündlicher Erscheinungen an einem kleinen, schon immer bestanden habenden, stecknadelkopfgroßen Knötchen am Frenulum Penis. Schnelle Wachstumstendenz bis zu Haselnußgröße.

Histologischer Befund:

Unter einer parakeratotischen Hornschicht findet man eine starke Verbreiterung der Epidermis. Diese Verbreiterung umfaßt 30 Zellschichten. Dieses epitheliomatöse Parenchym ist stark basophil. Man findet eine Lobulation mit abgerundeter Begrenzung, in der Tiefe zahlreiche dyskeratotische Einzelzellulärelemente und auch in gewissen Abschnitten des Präparates basaliomatöse Züge. Eine stark entzündliche Stromareaktion begleitet diese epitheliale Wucherung.

Histologische Diagnose: B O W E N C A R C I N O M

Therapie: Excision, anschließend Röntgen-Bestrahlung,
Strahleninstitut Mainz.

Lfd.Nr. 10 Ernst B., Rechtsanwalt, 82 Jahre

Vor 3 Jahren Auftreten einer wunden Stelle am linken Unterschenkel. Im Laufe der Zeit ständige Größenzunahme des Herdes. Sitz der Hautveränderung ist der linke Unterschenkel knapp unterhalb der Wade. Hier findet sich ein längs-ovaler, 2,2 cm mal 1,8 cm großer, im gesamten Ausmaße erodierter Herd mit leicht eingesunkenem Rand und fleischrot - körnig granulierender Oberfläche. Die umgebene Haut ist völlig reaktionslos.

Histologischer Befund:

Unter einer parakeratotischen Hyperkeratose zeigt die Epidermis einen unregelmäßigen Aufbau. An dem einen Ende des Präparates sind im Bereich des Stratum Malpighii die Zellen unregelmäßig in Form und Größe. Die Kerne besitzen oft eine stärkere Basophilie. Mitosenbildungen und isolierte Zellverhornungen sind hier ebenfalls vorhanden. Im Corium, das homogenisiert erscheint, findet sich eine starke entzündliche Reaktion, vorwiegend aus Lymphocyten und wenigen Histiozyten bestehend.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N

Therapie: Totalexcision des Herdes in Lokal-
anaesthesie.

Lfd.Nr. 11 Erhard H., Handels-Stud.Rat, 59 Jahre

Seit 6 Jahren bestehende, bohnen- bis pfennig-
stückgroße, schmierig belegte, teils auch speckig
aussehende Ulceration an der medialen Fläche des
kleinen Fingers der rechten Hand. Die Umgebung ist
entzündlich gerötet und ödematös verändert. Außer-
dem finden sich über den Stamm unregelmäßig disse-
miniert verteilt etwa 4 - 5 münz- bis erbsgroße
Krankheitsherde, vereinzelt mit betontem Randsaum.
Probeexcision zweier Herde.

Histologischer Befund:

In beiden Excisaten findet sich das im Folgenden
beschriebene gleiche histologische Substrat, näm-
lich eine blockartige Akanthose mit einer Unruhe
im Bereiche des Stratum Malpighii mit "Clumping
cells", isolierter Zellverhornung sowie großen
pathologischen Mitosenbildungen. Die Zellen selbst
sind sehr bunt durcheinandergewürfelt und besitzen
keine einheitliche Struktur.

Histologische Diagnose: M O R B U S B O W E N
in beiden Präparaten.

Therapie: Excision und nachfolgende Einzeitbe-
strahlung von 3 Rumpfhautbasaliomen mit jeweils
2.400 r. Einzeitbestrahlung eines weiteren Rumpfhautbasalioms am Rücken.

Lfd.Nr. 12 Peter E., Arbeiter, 54 Jahre

Der Kranke kommt vor 2 1/2 Jahren in die hiesige
Poliklinik mit einem Krankheitsherd im Bereich der
4. Zehe.

Diagnose: primäres Spinozelluläres Karzinom
(MORBUS BOWEN).

Am 20.3.1964 nun erneute Vorstellung des Patienten mit einem erosiven Hautkrankheitsherd im Bereich des dorsalen linken Zeigefingerendgliedes, der seit 1 1/2 Jahren bestand. Die Bestandsdauer einer eben-
solchen Veränderung am linken Kleinfingerballen kann nicht genau angegeben werden.

Histologischer Befund:

I. Unter einer mächtigen parakeratotischen Hornlamelle ist die Epidermis blockartig verbreitert, zeigt isolierte Zellverhornungen und eine stark unterschiedliche Zellmorphologie im Bereich des Stratum Malpighii mit pathologischen Mitosenbildungen. Keine Ablösung von Zellnestern in die Tiefe.

Diagnose: P R A E - B O W E N

II. Im vorliegenden Präparat sieht man eine blockartige Akanthose durch Wucherung spinozellulärer Zellelemente, die eine stark unterschiedliche Morphologie aufweisen mit sogenannten " Clumping cells " individuellen Zellverhornungen von zahlreichen pathologischen Mitosenbildungen. Auffällig ist die subcorial anzutreffende Ödemdegeneration einzelner Zellen (vésiculation primordiale). Nach der Tiefe zu ist die Neubildung jedoch nicht mehr scharf abgegrenzt.

Diagnose: B O W E N - K A R Z I N O M

Therapie: Totalexstirpation und Röntgen-Bestrahlung mit 4 000 r.

Weiterhin bestanden 1964 im Bereich der Handinnenfläche noch mehrere Hyperkeratosen.

Lfd.Nr. 13 Emil D., Rentner, 66 Jahre

Der Kranke ist in der Klinik seit längerem wegen eines Melanoms bekannt. Zum Zeitpunkt der poliklinischen Vorstellung 1960 bestehen bereits Melanom-Metastasen. Außerdem läßt ein sich an der rechten

Rückenseite befindender, verdächtiger Hautkrankheits-herd eine Probeexcision wichtig erscheinen.

Histologischer Befund:

Unter einer Hyperkeratose ist das Stratum granulosum stark reduziert, bzw. fehlt an einigen Stellen ganz. Die oberen Epidermisanteile zeigen Kernpyknose. Im Stratum Malpighii sind zahlreiche Dyskeratosen sichtbar. Insgesamt ist die Epidermis breitbasig akanthotisch verbreitert, was auf eine Dickenzunahme des Stratum basale zurückzuführen ist. Neben der Akanthose besteht eine ausgesprochene Papillomatose. In den oberen Bindegewebsabschnitten findet man ein massives Ödem, in dessen Bereich zahlreiche Lymphocyten neben wenigen Histocyten eingelagert sind. Die Blutgefäße sind stark erweitert. Die tieferen Bindegewebsabschnitte sind frei von pathologischen Erscheinungen.

Diagnose: Das histologische Bild spricht für das
Vorliegen eines M O R B U S -
B O W E N

Therapie: Die durchgeführte Röntgenuntersuchung bestätigte den Verdacht auf Vorliegen eines osteolytischen Prozesses im Bereich der rechten Bogenwurzel von BWK 7, der als Ausdruck eines metastatischen Prozesses zu werten ist. Röntgentiefenbestrahlung der Drüsenpakete in der Axilla. Spickung mit Radio-Gold-Seeds. Weiterhin Polamidon C - Behandlung.

Lfd.Nr. 14 Peter B., Arbeiter (Teearbeiter),
57 Jahre

Anamnestisch ist zu erfahren, daß der Kranke als Straßenarbeiter (Teearbeiter) tätig war und weiterhin den sogenannten Hastrunk getrunken hat. Der Kranke lag 1960 wegen Kachexie und Ascites in der hiesigen Medizinischen Klinik. Seinerzeit wurden dort ein kindskopfgroßer Tumor im rechten Oberbauch sowie " Knoten " festgestellt.

Klinischer Befund: Adeno-Karzinom mit Peritoneal-Karzinose und Mesotheliom.

Seit Mitte 1961 Auftreten von zahlreichen Hautveränderungen im Bereich der belichteten Hautpartien, so am Gesicht, Hals und vor allem im Nacken (cutis rhomboidalis), aber auch am Handrücken und im Unterarmbereich. Bei der poliklinischen Vorstellung fällt eine Landmannshaut (pigmentarm) mit multipler Kanzerisierung auf. Klinisch vor dem linken Ohr ein Spinaliom, an der rechten Schläfe ein Basaliom, an der linken Hand ein Keratoma senile mit Verdacht auf maligne Entartung. Weiterhin an der linken Wange zahlreiche senile Keratosen, außerdem unterhalb des linken Auges und im Bereich der linken oberen Nasenregion, die einem geröteten und mäßig infiltrierten Grund aufsitzen und eine beginnende Malignität wahrscheinlich machen. Starke Hämaturie, wobei aber ein Tumor in der Blase nicht festgestellt werden kann.

Histologischer Befund:

I. Excision Nackengegend: Im vorliegenden Präparat findet sich ein sehr reifes, verhornendes, spinoszelluläres Karzinom, welches nach der einen Seite zu nicht sicher in toto entfernt ist.

II. Excision linker Handrücken: Nach der Mitte des Präparates hin zunehmende blockartige Akanthose mit unregelmäßiger Zellagerung, isolierten Zellverhornungen und Zellen mit stark basophilen, monströsen Zellkernen, sogenannten "Clumping-cells". Zahlreiche Mitosenbildung.

Diagnose: M O R B U S B O W E N

III. Excision rechte Schläfe: In der Mitte des Präparates findet sich eine tiefe Ulceration, in deren Bereich man sowohl typische Basalzellnester findet als auch eine tumoröse Neubildung, die auf den ersten Blick eher einem spinoszellulären Karzinom zu-

zuordnen ist; bei näherer Betrachtung jedoch ergibt sich, daß die Zellen keine Interzellularbrücken besitzen und aus dem Typ der Basalzellen hervorgegangen sind. Andererseits zeigen sie jedoch isolierte Zellverhornungen, zahlreiche pathologische Mitosenbildungen und sind stark entdifferenziert, z.T. Talgdrüsen imitierend. Der Tumor besitzt sogenannte tumoreigene Gefäße, die zahlreiche eosinophile Granulocyten enthalten. Auch werden Hornperlen gebildet wie beim spinözellulären Karzinom, mit einer ausgesprochenen Keratohyalinschicht in deren Umgebung.

Diagnose: Basalzellenkarzinom

IV. Excision linke Wange: Man findet eine von der Epidermis korbformig umgebene Hyperkeratose mit säulenförmiger Parakeratose. Die Epidermis selbst unter dem Hornkegel ist typisch. Die Begrenzung unter dem darunter liegendem Bindegewebe ist scharf. Es finden sich keine pathologischen Mitosenbildungen. Die Epidermis selbst ist teils akanthotisch proliferierend, teilweise finden sich stark verdünnte Epidermisteile. Im Corium geringgradiges, nicht nennenswertes Infiltrat, wobei die Blutgefäße in den Papillenspitzen erweitert sind.

Diagnose: Excessive Keratosis senilis, im Gesunden entfernt.

Therapie: Cytostatische (Endoxan-) Behandlung in Kombination mit Röntgenbestrahlung. Teilweise Excision der Herde.

Lfd.Nr. 15 Ludwig H., Winzer, 61 Jahre

1955 bereits in Behandlung wegen eines maligne entarteten Keratoma senile.

1962 Auftreten eines Rezidivs. Sitz der Hautveränderung ist die rechte Halsseite.

Histologischer Befund:

In dem vorliegenden Präparat sieht man eine starke atypische Epithelproliferation mit zahlreichen Mitosebildungen, isolierten Zellverhornungen und unvollständiger Hornperlenbildung sowie einer starken Unruhe mit Zellatypien im Bereich der Stachelzellschicht. In der Umgebung ist im Bindegewebe eine starke **Stromareaktion** vorwiegend lymphocytärer Natur vorhanden. Auch Plasmazellen sind, soweit dem Gefrierschnitt nach zu beurteilen ist, vorhanden.

Diagnose: Spinozelluläres Karzinom Grad II, mit großer Wahrscheinlichkeit, jedoch nicht sicher, im Gesunden entfernt. Nachdem in dem Schnellschnitt lediglich ein Karzinom Grad II diagnostiziert werden konnte, läßt der vorliegende HE-Schnitt folgenden Befund erheben :

Unter einer follikulär betonten Parakeratose und Hyperkeratose zeigt die Epidermis eine Verbreiterung, wobei im Stratum Malpighii eine starke Zellunruhe vorhanden ist. Die Zellen sind atypisch aufgebläht, zeigen isolierte Zellverhornungen, weisen zahlreiche pathologische Mitosenbildungen auf und haben an vielen Stellen monströse Kerne. In dem darunterliegenden Bindegewebe findet sich ein massives entzündliches Infiltrat, das vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen besteht.

Diagnose: B O W E N - K A R Z I N O M

Histologischer Befund:

I. Excisat vom rechten Handrücken:

Im vorliegenden Präparat findet sich ein runder Tumor unter einer hyperkeratotischen Hornschicht gelegen, welcher aus einer Proliferation teils typischer, teils atypischer Stachelzellen besteht und zahlreiche pathologische Mitosenbildungen aufweist, sowie zur individuellen Kerati-

isierung neigt. An dem unteren Ende ist die Epidermis-Cutis-Grenze jedoch scharf, es findet kein infiltrierendes Wachstum statt.

Diagnose: Spinozelluläres, reifes Karzinom in toto entfernt.

II. Excision rechter Kieferwinkel

Am Rande einer zentral gelegenen Ulceration sieht man eine geringfügige, typisch bleibende Epithelhyperplasie. Das Bindegewebe ist massiv im Sinne einer kolloidalen Degeneration verändert. In der Mitte ist ein leukocytär durchsetzter Fibrinschorf vorhanden. Auch weiteres Aufschneiden nach der Tiefe zu ergibt keine anderen pathologischen Veränderungen.

Diagnose: Geringfügige Epithelhyperplasie.

Kein Anhalt für Karzinom oder Keratoma senile.

Bei der Hautveränderung am rechten Unterarm ergab sich histologisch ebenfalls kein Hinweis auf Malignität.

Die Röntgenaufnahme der pulmo und die Magen-Darmpassage ergaben normale Befunde.

Therapie : Excision der Herde. Röntgennachbestrahlung.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nach einem Überblick über den neuesten Stand des Wissens um die Nosologie und Pathogenese des MORBUS BOWEN werden an Hand von 15 Fallbeobachtungen der Mainzer Universitäts-Hautklinik aus den Jahren 1961 - 1964 katamnestische Untersuchungen über Klinik und Verlaufsweise dieser Krankheit angestellt.

Die Verteilung der G e s c h l e c h t e r ergab ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes über das weibliche im Verhältnis 4 : 1. Hinsichtlich der L o k a l i s a t i o n fand sich eine Bevorzugung von Rumpf und Extremitäten, wobei allein in 4 Fällen die Hand Sitz der Hautveränderung war. Anus, Penis und Labien waren weniger häufig betroffen. Das L e b e n s a l t e r der Erkrankten betrug im Durchschnitt 60 Jahre, der jüngste Patient in unserer Beobachtungsreihe war 51 Jahre alt, der älteste 82 Jahre. Eine besondere g e o g r a p h i s c h e V e r t e i l u n g fiel nicht auf. Eine Bevorzugung gewisser B e r u f s z w e i g e, wie z.B. der Winzer, konnten auch wir bestätigen. Vorangehende T r a u m e n und andere V o r k r a n k h e i t e n ließen keinen gültigen Bezug zum Auftreten der Erkrankung erkennen. Was die V e r g e s e l l s c h a f t u n g mit anderen H a u t k r a n k h e i t e n betraf, beobachteten wir bei 4 der Kranken ein gleichzeitiges Bestehen weiterer Dermatosen, wie z.B. bei 2 Patienten spinozelluläre Karzinome, bei einem Kranken ein Melanom und bei einem weiteren Erkrankten ein synchrones Bestehen von MORBUS BOWEN mit einer Landmannshaut mit multipler Kanzerisierung (1 Spinaliom, 1 Basaliom, neben zahlreichen senilen Keratosen), woraus man ersieht, daß der MORBUS BOWEN nicht allein vorzukommen braucht, sondern sich mit anderen Hautkrankheitsherden zusammen entwickeln kann.

Die Mitbeteiligung extracutaner Organe muß häufiger als bisher vermutet in Betracht gezogen werden. So war auch in unserer kleinen Beobachtungsreihe bei einem Patienten eine Innenorganbeteiligung nachweisbar. Weiterhin ist es auf Grund der vorstehenden 15 Fallbeobachtungen mit Zusammentreffen verschiedener Neubildungsformen, wie ausführlich erörtert, naheliegend anzunehmen, daß durch Arsen verschiedene Tumorformen induziert werden. So kann, wie schon erwähnt, an Hand der Fallbeobachtung Nr.14 die Syntropie der BOWEN'schen Dermatose mit einer arzinomentwicklung innerer Organe bestätigt werden, wie sie ja im neueren Schrifttum zunehmend mehr diskutiert wird, und es ergibt sich, analog den Mitteilungen mehrerer Autoren, die bei visceralen Karzinomen oft Hautkrebs beobachtet konnten, ein Anhalt für eine synchrone multizentrische Karzinomentstehung durch Arsen. Es bleibt abzuwarten, ob nicht auf Grund dieses neueren Wissens in Zukunft (röntgenologische Kontrolle der Lungen, Magen- und Darmassage usw.), in dem Moment, wo eine klinisch faßbare Veränderung aus dem histologischen Bild als ORBUS BOWEN erkennbar ist, gerade bei systematisch darauf ausgerichteter Suche mehr viscerale Karzinome aufgedeckt werden.

L i t e r a t u r n a c h w e i s

- 1) Anderson, N.P. : Bowen's precancerous dermatosis and multiple benign superficial epithelioma. Evidence of arsenic as an etio logical agent. Arch.of Dermat. 26, 1052 (1932)
- 2) Awano, I. : Chromosomes of man, normal and cancerous. Nucleus 4, 127-144 (1961)
- 3) Baikie, A.G. : A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. Nature (Lond) 188, 1165 (1960)
Court - Brown W.M.
Buckton, D.E.
Harnden, D.G.
Jacobs, P.A. u.
Tough, I.M.
- 4) Balabanow, K. : Arch.f.Dermat.u.Syph. 153
- 5) Bauer, K.H. : Das Krebsproblem
Springer Verlag 1963
- 6) Baumann, R. : in Dermatol.u.Venerol.H.A. Gottron u.W.Schönfeld Bd.3, Teil 2, Georg Thieme Vlg. Stuttgart, S. 1100 (1959)
- 7) Bayet, A. : a) Cancer du goudron et cancer arsenical. Le Cancer 1, No.15(1923) Ref. Zbl.Hautkrh.15, 165
b) Preuves dermatologiques de l'identité de la maladie du goudron et de l'intoxication arsenicale. Le Cancer (1924), No. 1, 165

- 3) Bloch, B. : a) Der experimentelle Krebs. Schweiz med. Wschr. 1927, 1218
b) Arsen-Präkanzerose und Kanzerose. Schweiz. dermat. Ges. Zbl. Hautkrh. 44, 522, (1931)
- 9) Borek, E.u. : F.A.Z. 87, 11, (14.4.1964)
P.R. Srinivasan
- 0) Boutwell, R.K. : a) Proc. Am. Assoc. Cancer Researche 1960, Abs. No. 24
b) Proc. Am. Assoc. Cancer Researche 1961, Abs. No. 33
- 1) Boyland, E.u. : Effects of urethane on mitosis in the Walker rat carcinoma. Brit. J. Canc. 8, 677-684 (1954)
P.C. Koller
- 2) Boyland, E.u. : Brit. J. Cancer 16 (1962) 507
B. Green
- 3) Boyland, E. : The effects of chloroethylamines on tumors with special reference to bronchogenic carcinoma. Brit. J. Cancer 2, 17-29, (1948)
Clegg, J.W.
Koller, P.C.
Rhoden, E.u.
O.H. Warwick
- 4) Bruyn de W.M.u. : Chromosome studies in the MB mouse lymphosarcoma. J. Nat. Cancer Inst. 28, 1333-1354, (1962)
E. Hansen-Melander
- 5) Büchner, F. : Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydationen. Die Hypoxydosen. In Handbuch d. Allgem. Pathologie 4. Bd. 2. Teil, Der Stoffwechsel II. Springer Vlg. 1957
- 6) Civatte, A. : Dermat. Wschr. 92, 66, (1931)
Nouvelle Pratique Dermat. 6, 636, (1936)

- 17) Currie, A. : Brit.Med.Bull. 4, 402
- 18) Dannenberg, H. : Experimentelle Tumorerzeugung. Med.Klin. 38, 1530-1534, (1954)
- 19) Darier, J. : Ann.de Dermat.et de Syph. 5, 449, (1914)
- 20) Devik, F.
Elson, L.A.
Koller, P.C. u.
L.F. Lamerton : The influence of diet on the Walker rat carcinoma 256, and its response to x-radiation-cytological and histological investigations. Brit.J.Cancer 4, 298-314, (1950)
- 21) Dontenwill, W. : "Die jetzigen Kenntnisse u. theoretischen Vorstellungen von d.Ätiologie u. Pathogenese bösartiger Geschwülste."
Med.Klin. 58, 1949 (1963)
- 22) Dubreuilh, W. : Ann.de Dermat. 1158, (1896)
- 23) Epstein, E. : Association of Bowen's disease with visceral cancer. Arch. Derm. (Chicago) 82, 349-351, (1960)
- 24) Fassreiner, S. : Zbl.Chirurg. 23, (1936)
- 25) Fischer, A. : Zbl.Bakt. 104, 31 (1927)
- 26) Fischer, H. : Präkanzerosen und Pseudokanzerosen der Haut Med. Klinik 27, 1097-1101, (1963)
- 27) Foulds, L. : a) Cancer Researche 14, 327 (1954)
b) Cancer Researche 17, 355 (1957)

- 8) Fournier u. J. Darier : (1893) zit.n.P.de Graciansky u. S.Boulle Bd.III
- 9) Geyer, H. : Reichensteiner Krankheit Zbl.65, 130, (1940)
- 10) Goodlin, R.C. : Karyotype analysis of gynecologic malignant tumors. Amer.J.Obstet Gynec. 84, 493-500
- 11) Gottron, H.A. : Gegenwartsfragen beim Hautkarzinom. Med.Klinik 39, 1553-1560, (1954)
- 12) Graciansky de P. u. S. Boulle : Atlas der Dermatologie Bd. I Gust.Fischer Verlag, Stuttgart Morbus Bowen Erythroplasie
- 13) Graham, H.J. : Chemistry of Bowen's Disease: Relationship to Arsenic Mazzanti, G.R. u. The Journal of Investigative Elson B.Helwig Dermatology 37, 5, 317-330 (1961)
- 14) Graham, H.J. u. E.B. Helwig : Bowen's Disease and it's Relationship to Systemic Cancer. Arch.Derm. 80, 133, (1959) Arch.Derm. 83, 738, (1961)
- 15) Greither, A. : Krankheiten der Schleimhäute. "Präkanzerosen." Dermat.u. Venerol. in Gottron u.Schönfeld, Bd.4, 655-659, Thieme-Vlg. Stuttgart (1960)
- 16) Groetschel, H. : Arsenvergiftung, in Hdbch.d. ges.Arbeitsmedizin, E.W. Baader, Bd. 2, Berufskrankheiten 1.Teilband Urb.Schwarzenbg. Vlg. Berlin-München-Wien.

- 37) Guggenheim, L. : Multiple Präkanzerosen (mit präkanzerösem Exanthem) und Karzinome, zum großen Teil von bowenoidem Typus nach langjährigem Arsengebrauch. Arch. f.Derm. 168, 26-48 (1933)
- 38) Harris, R.J.C. : Krebs und Virus beim Menschen, in Virus und Krebs, Documenta Geigy, Basel (1964)
- 39) Hauschka, T.S. : Cancer Researche 21,957, (1961)
- 40) Heite, H.J. u. R. Rüssmann : Über die unterschiedliche Häufigkeit des Geschlechtschromatins bei Keratoakanthom und Carcinoma Spino-cellulare. Derm.Wschr. 141, 33 (1960)
- 41) Hinselmann, H. : a) Singuläre karzinomatöse Scheidenleukoplakie und ihre Bedeutung für die Frühdiagnose, Therapie und Genese sehr junger Scheidenkarzinome. Z.Geburtsh. 97, (1929)
b) Über die Bedeutung des Matrix- und des Karzinomgebietes im Bereich der Portio und Scheide. Münch. med.Wschr. 26, 1094 (1931)
- 42) Hirth, L. : Enzymschaden bei Schwermetallvergiftung. Münch. med. Wschr. 106, 985, (1964)
- 43) Hohmann, W.J. : Arsenkrebse. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1408-1412, (1942)

- 44) Holzmann, H. u. : Über intraepidermale
J. Cabré Epitheliome der Haut.
Frankf.Ztschr.Path.
z.Zt. i.Druck
- 45) Howarth, W. : Precancerous epithelio-
matosis (Bowen's disease)
of the palate and fauce.J.
Laryng.a.Otol.50, 28-32,
(1935)
- 46) Hueper, W.C. : Berufskrebse, in Hdbch.d.
ges.Arbeitsmedizin,Bd.2,
Berufskrankheiten,2.Teil-
Bd.Urban Schwarzenbg.Vlg.
1961, 301-330
- 47) Hutchinson, J. : a) Arch.Sug.2, 96, zit.n.
Ullmann
b) Dtsch.med.Wschr.1378,
(1904)
- 48) Hungerford, D.A. u. : Chromosome studies in hu-
P.C. Nowell man leukemia. III. Acute
granulocytic leukemia. J.
Nat.Cancer Inst. 29, 545-
565, (1962)
- 49) Hyman, A.B. u. : Erythroplasia of the Female
Morris Leider Genitalia.
Arch.of.Dermat. 84,381-385
(1961)
- 50) Ishihara, T. : Chromosome constitution of
Moore, G.E. u. cells in effusions of cancer
A.A. Sandberg patients.
J.nat.Cancer Inst.27,893-933
(1961)
- 51) Ivanova, V.F. : On the chromosome structure
of cells of the mesothelium
following the action of phy-
sical and cancerogenic fac-
tors. Arkh.Anat. 43,96-99
(1962)

- 52) Jadassohn, J. : Geschwülste der Haut
II, 12, 3. Teil, 433-
440, (1933), Julius
Springer Vlg.
- 53) Jessner, M. : Arch.f.Dermat.u.Syph.
134, 365 (1921)
- 54) Jessner, M. : Dermatofibromes progres-
sives recidivants ("Der-
matofibrosarcoma protu-
berans")
Schles.dermat.Ges.19.
Norv.1927, Ztbl.Haut-
krankh. 27, 246
- 55) Kano, K. u. : The chromosomes of the
S.Watanabe cell of the uterine cer-
vical carcinoma.
J.Jap.Obster.Gynec.Soc.
14, 297-300, (1962)
- 56) Kathe, I. : Jahresbericht d.Schles.
Ges.f.Vaterl.Kultur
(1937) zit.n.Bauer S.
332
- 57) Koller, P.C. : Mitotic poisoning by 4-
amino-stilbenes.Brit.J.
Cancer 1, 38 (1947)
- 58) Koller, P.C. : The genetic effects of
chemical agents on the
cell. Proc.8th,Intern
Congr.Genetics, Stock-
holm (1948) 320-324,
(1949)
- 59) Koller, P.C. : The cytological criteria
of mitotic poisons. In-
tern.Congr. Biochem.
Abstrs.of Communs, 1st
Congr.Cambridge, Engl.
265-266 (1949)

- 60) Koller, P.C. u. A.Casarini : Comparison of cytological effects induced by x-rays and nitrogen mustard. Brit.J.Canc.6, 173-185, (1952)
- 61) Koller, P.C. : Dicentric chromosomes in a rat tumor induced by an aromatic nitrogen mustard. Heridity Lond.6, 181-196, (1953)
- 62) Koller, P.C. : The cytological effects of radiation at low intensities. Heridity Lond. 6 Suppl. 5-22 (1953)
- 63) Koller, P.C. : Chromosome breakage. Progr. Biophysics a. Biophysical Chem. 4, 195-243, (1954)
- 64) Koller, P.C. : Die Bedeutung von Chromosomenanomalie für maligne Entartung. Ciba-Symposium 2, 254 (1963)
- 65) Korting, G.W. : Ausschnitte aus der dermatologischen Onkologie der Gegenwart. Die ärztliche Fortbildung 1, 39-42, (1964)
- 66) Klostermann, G.F. : Über Epidermisbeteiligung bei metastatischem Hautkrebs zugleich eine Studie über die Ausbreitung des Bowen - Carcinoms. Arch.f.klin.u.exp. Dermatologie. 216, 18-35. (1963)
- 67) Kuschinsky, G. u. H. Lüllmann : Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 284, Georg Thieme Vlg. Stuttgart (1964)

- 68) Lever, W.F. : Histopathologie der Haut
Gustav Fischer Verlag,
Stgt., 336-338
- 69) Liebegott, G. : Über die Beziehungen zwischen chronischer Arsenvergiftung und malignen Neubildungen.
Zbl.Arbeitsmed.u.Arbeitschutz 2, 15, (1952)
- 70) Mc.Daniel, W.E. u. : Arch.Dermat.u.Syph.60,
L.M. Mason 419 (1949)
- 71) Marmur, J. : Progress in Nucleic Acid.
R. Rownd u. Research 1, New York Academic Press (1963)
C. Schildkraut
- 72) Melczer, N. : Präkanzerosen und primäre Krebse der Haut. Verlg. der ungar.Akademie d.Wiss. Budapest (1961)
- 73) Michaelides, P. u. : Bowen's Disease of the Palm. Report of a Case. Dermatologica 128, 239-244, (1964)
A.B. Hyman
- 74) Min, W. : On the chromosomal composition of normal and malignant human cells.
Tsitolgia 4, 381-389 (1962)
- 75) Montgomery, H. : Arsenic as an etiologic agent in certain types of epithelioma.
Differential Diagnosis from and further studies regarding superficial epitheliomatosis and Bowen's disease.
Arch.of Dermat.32, 218-236, (1936)

- 6) Nicolau, St. u. Baluss, L. : Betrachtungen über die Bowen'sche Krankheit und ihre wichtigsten histologischen Besonderheiten. Ihre Beziehungen zur Erythroplasie von Queyrat. Derm.Vener. (Bucuresti) 5, 289-300, (1960)
- 7) Ojima, Y. Inui, N.u. S.Takayama : Studies on the DNA content and the chromosomes in seven cases of human primary gastric carcinoma. Gann. 53, 123-128, (1962)
- 8) Pautrier, L.M. : Erythroplasie du gland (Malladie de Bowen des muqueuses), Dermatolog. 87, 169, (1943)
- 9) Pein, H.V. u. W. Baurheim : Untersuchungen zur Frage der Entstehung der chronischen Arsenvergiftung der Weinbauern. Klin.Wschr. 1943, 388
- 0) Perutz, A. : Die Pharmakologie der Haut, in Hdbch.d.H.u.Geschl.Krkh. J.Jadassohn Bd.5, 1.Teil, Springer Vlg. Berlin 1930, 193
- 1) Peterka, E.S. Lynch, F.W. u. R.W. Goltz : An Association between Bowen's Disease and Internal Cancer. Arch.of.Dermat. 84, 623-629, (1961)
- 2) Potter, R. van : Neue Aspekte der Biochemie maligner Tumoren. Das Medizinische Prisma 13, 1963
- 3) Reich, H. u. A. Schunda : Der Morbus Bowen der Mundschleimhaut, Dtsch.zahnärztl. Z. 8, 992-999, (1953)
- 4) Reich, H. : Zur Bowen'schen Krankheit der Mundschleimhaut. Arch.f.Dermat. 197, 145-159, (1954)

- 35) Remy, D. : Chromosomen-Anomalien bei Hämoblastosen. Dtsch.med. Wschr. 89, 684-688, (1964)
- 36) Roth, F. : Zur Pathologie der chronischen Arsenvergiftung, Vortrag Berliner Path.Vereinigung 30.10.1959
- 37) Roth, F. : Über den Bronchialkrebs ar-sengeschiedigter Winzer. Virchows Archiv Path.Anat. 331,119, (1958)
- 38) Roth, F. : Über die chronische Arsen-vergiftung der Moselwinzer unter besonderer Berücksich-tigung des Arsenkrebses. Z.Krebsforschg. 61, 287, (1956)
- 39) Roth, F. : Arsen- Leber-Tumoren. Z. Krebsforschg. 61, 468, (1957)
- 40) Rous, P. : Cancer Recherche 20, 672 (1960)
- 41) Rousset, J. : Les Dyskératinisations Epithéliomateuses. Etude clinique de la maladie de Bowen de la peau 305-438, (1931)
- 42) Salaman, M.H. : Die Leukämie der Mäuse, in Virus und Krebs, Documenta Geigy, Basel (1964)
- 43) Sandberg, A.A. : The in vivo chromosome con-stitution of marrow from Ishihara, T. 34 Human leukemias and 60 Miwa, T. u. monleukemic controls. Can-cer Res. 21, 678-689(1961) T.S. Hauschka

- 6) Sorsby, A. : Retinal Dystrophie in the
Koller, P.C. mouse: histological and
Attfield, M. genetic aspects. J. of Exper.
Davey, J.B. u. Zool. 125, 171-197, (1954)
D.R. Lucas
- 6) Sommers, Sh.C. u. : Multiple arsenical cancers
R.G. McManus of skin and internal organs.
Cancer (N.Y.) 6, 347-359,
(1953)
- 6) Southam : Cancer Researche 1963, Sept.
- 7) Spriggs, A.I. : Carcinoma in situ of the
cervix uteri. Some cyto-
genetic observations. Lancet.
1, 1383-1384, (1962)
- 8) Sulzberger, M.B. u. : Arch. Dermat. u. Syph. 28, 798
D.L. Satenstein (1933)
- 9) Szodoray, L. : Über einen Fall von beruf-
lich bedingtem Arsenkarzinom
der Haut. Berufsdermatosen
10, Heft 1-6, 92-96, (1962)
- 9) Stich, W. : Hämatopoetisches System,
Hämatologie, in Klinik u.
Therapie d. Nebenwirkungen
H.P. Kümmerle, A. Senn, P.
Rentchwick, N. Goossens.
Georg Thieme Vlg., Stuttgart
1960, 448
- 9) Stubbe, H. zit. n. Bauer: Das Krebsproblem.
Spontane und strahleninduzier-
te Mutabilität. Leipzig (1937)
- 9) Tello, E.E. : Enfermedad de Bowen y su
possible relacion con el hi-
droarsenicis uno cronico re-
gional endemico. Rev. argent.
Dermatosifilol. 33, 27-32,
(1949)

- 103) Ullmann, K. : Krebsbildung in der
Gewerbemedizin und ihre
Beziehungen zur experi-
mentellen Geschwulst-
forschung in Jadassohn,
Hdbch.d. H.u.Geschlkrh.
12.Bd., 3. Teil Berlin
1933, 615-628
- 104) Venner, H. : Biochem. et Biophys.
Ch. Zimmer u. Akta 76, 312, (1963)
S. Schröder
Remy, D.
- 105) Venner, H. u. : Effekte von Schwerme-
Ch. Zimmer tallionen auf den Helix-
Knäuel-Übergang der Des-
oxyribonucleinsäure.
Naturw. 51, 7, 173,
(1964)
- 106) Wahrman, J. : Manifold chromosome ab-
Schaap, T. u. normalities in leukemia.
E. Robinson Lancet 1, 1098-1100,
(1962)

* *
*

L e b e n s l a u f

Am 28.1.1938 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Josef Beudt und seiner Frau Anne, geb. Boucsein, in Berlin geboren.

Infolge der Kriegssereignisse verzogen wir 1945 nach Wiesbaden, wo ich bis 1949 die Grundschule besuchte und 1958 an dem dortigen Gymnasium für Mädchen, der Helene - Lange - Schule, mein Abitur bestand.

Nach einem 3-semestrigen Studium der Medizin an der Johann Goethe-Universität in Frankfurt/Main wechselte ich, nach Absolvierung des Vorphysikums, 1960 an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz.

Hier bestand ich 1961 das Physikum und beendete mein Studium erfolgreich mit dem Staatsexamen am 14. Dezember 1964

